

УДК 575.17

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ  
ЭНДОМЕТРИОЗА****MOLECULAR BASIS OF PATHOGENESIS AND CLINICAL ENDOMETRIOSIS****И.В. Пономаренко <sup>1</sup>, О.А. Конева <sup>2</sup>, О.Б. Алтухова <sup>1</sup>  
I.V. Ponomarenko <sup>1</sup>, O.A. Koneva <sup>2</sup>, O.B. Altukhova <sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2)</sup> ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова 8/9

<sup>1)</sup> Belgorod National Research University  
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

<sup>2)</sup> Belgorod regional clinical hospital of Prelate Iosaf  
Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

E-mail: Ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

**Аннотация.** Эндометриоз – хроническое гинекологическое заболевание, главными клиническими проявлениями которого является персистирующая боль и бесплодие – представляет доброкачественное разрастание вне полости матки ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. В структуре гинекологической заболеваемости генитальный эндометриоз прочно удерживает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. Среди оперированных гинекологических больных частота генитального эндометриоза составляет 12-30%. Эндометриоз приводит к значительным нарушениям репродуктивной функции, стойкому болевому синдрому, а в тяжелых случаях – к нарушению функции смежных органов и инвалидизации. В настоящее время многие аспекты этиопатогенеза эндометриоза являются дискуссионными и продолжают оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Существует значительное число гипотез возникновения эндометриоза, однако, ни одна из них не стала окончательно доказанной и общепризнанной. Согласно экспериментальным и клиническим данным, значимую роль в развитии эндометриоза играют факторы некроза опухоли. Эти цитокины, обладая провоспалительным, апоптотическим, пролиферативным механизмами действия, влияют на развитие и прогрессирование эндометриозных очагов. Данная статья представляет обзор литературы, освещающий современные вопросы этиологии и патогенеза эндометриоза.

**Resume.** Endometriosis - a chronic gynecological disease, the main clinical manifestations of which is the persistent pain and infertility - is a benign overgrowth of uterine tissue outside the cavity by morphological and functional properties similar to the endometrium. In the structure of gynecological diseases genital endometriosis firmly holds third place after inflammatory disease and uterine fibroids. Among gynecological patients operated on the frequency of endometriosis is 12-30%. Endometriosis causes significant reproductive disorders, persistent pain, and in severe cases - to dysfunction of organs and related disability. At present, many aspects of the etiopathogenesis of endometriosis is controversial and continue to be the focus of domestic and foreign researchers. There are a significant number of hypotheses of endometriosis, however, none of them did not definitively proven and recognized. According to the experimental and clinical data, a significant role in the development of endometriosis tumor necrosis factors play. These cytokines having proinflammatory, apoptotic, proliferative mechanisms of action, influence the development and progression of endometriotic lesions. This article presents a literature review covering contemporary issues of etiology and pathogenesis of endometriosis.

**Ключевые слова:** этиология, патогенез, эндометриоз.

**Keywords:** etiology, pathogenesis, endometriosis.

Согласно общепризнанному определению, эндометриоз - патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [Signorile et al., 2010].

В настоящее время в литературе продолжает дискутироваться целый ряд теорий возникновения эндометриоза: нарушение эмбриогенеза, транслокация эндометрия из полости матки через маточные трубы на брюшину, диссеминация тканей эндометрия из полости матки по кровеносным и/или лимфатическим сосудам, ятрогенная диссеминация эндометрия в брюшную полость,



развитие эндометриоза в результате нарушений гормональной регуляции в системе гитоталамус-гипофиз-яичники-органы-мишени а также теория снижения иммунитета [Benagiano et al., 2006; Bukulmez, 2009].

В последние годы появились публикации о возможной роли наследственных факторов в этиологии заболевания [Levy et al., 2007; Hansen et al., 2010].

Метапластическая теория, появившаяся в конце 19-ого столетия, стала одной из первых теорий патогенеза, объясняющей появление эндометриодных гетеротопий метаплазией эмбриональной брюшины или целомического эпителия под влиянием хронического воспаления, гормонального и иммунологического дисбаланса, механической травмы и других воздействий. Теория предполагает возможность превращения в эндометриодную ткань эндотелия лимфатических сосудов, мезотелия плевры, эпителия канальцев почек и других тканей. Длительное время эта концепция считалась основной, но затем утратила свое значение. Тем не менее гипотеза о метапластическом происхождении эндометриоза все еще находит сторонников, потому что она объясняет развитие эндометриоза независимо от места его обнаружения (на плевре, диафрагме) и возникновения у девочек еще до начала менструаций [Suginami, 1991].

Дизонтогенетическая теория происхождения эндометриоза была разработана в 19 веке, однако продолжает признаваться и современными авторами [Signorile et al., 2010], которые считают, что эндометриодная ткань может развиться из аномально расположенных эмбриональных зачатков, в частности, мюллерова канала. Многие авторы [Song et al., 2003; Mok-Lin et al., 2010] в подтверждение этой теории приводят факты сочетания эндометриоза с врожденными аномалиями половых органов (двурогая матка, добавочный рог матки, и др.). Особенно важное значение имеют аномалии развития, вызывающие затруднения нормального оттока менструальной крови из матки во влагалище. У женщин с таким видом аномалий эндометриоз встречается в 77% случаев, а при отсутствии затруднений выхода - в 37%, т.е. значительно реже [Адамян и др., 2006].

По мнению большинства исследователей [Ищенко и др., 2008; Jensen J.R et al., 2010] среди причин формирования эндометриоза наибольший приоритет принадлежит имплантационной (транслокационной) гипотезе, в пользу которой свидетельствуют не только доказательства, представленные ее основателем – J.A.Sampson в 1921 году, но и результаты исследований последних лет.

Так, в работах J.Donnez et al. (1990), D.A. Metzger et al. (1988) приводятся сведения, согласно которым, по данным видеолaparоскопии и ультраструктурного исследования пораженных тканей, начальная имплантация жизнеспособных клеточных элементов эндометрия наблюдается преимущественно на крестцово-маточных связках, брюшине прямокишечно-маточного углубления и задних листках широких связок матки, т.е. на поверхностях, расположенных вблизи отверстий маточных труб и, следовательно, наиболее подверженных воздействию ретроградного тока менструальной крови.

Таким образом, ключевым моментом этой теории является «ретроградная менструация» [Winterhager et al., 2009]. У больных эндометриозом обнаружен ряд условий способствующих этим ретроградным менструациям: закономерно наблюдается гипотонус маточно-трубного соединения, у многих больных отмечается своеобразный «стеноз шейки матки» и другие врожденные аномалии, вызывающие затруднение естественного выделения менструальной массы и повышение давления в полости матки.

В патогенезе генитального эндометриоза важную роль играет наличие локальной гиперэстрогении, в развитии которой существенное значение имеет модификация метаболизма половых гормонов [Juhasz-Boss et al., 2010]. В имплантатах обнаружен высокий уровень ароматазной мРНК. К потенцирующим факторам увеличения активности цитохрома P450 относятся различные факторы роста, цитокины, простагландины E2 (ПГЕ2) и др. Эстрогены повышают образование ПГЕ2 через фермент циклооксигеназу 2-ого типа, широко представленного в строме эндометрия. Создается патологический «замкнутый круг», объясняющий взаимосвязь пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для эндометриоза [Lee, 2010].

Значительное внимание в настоящее время уделяется роли иммунной системы в развитии эндометриоза. У больных с эндометриодными поражениями наблюдаются существенные изменения как местных факторов иммунитета, так и иммунологических компонентов в циркулирующей крови. Многочисленные исследования достоверно доказывают, что эндометриоз развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия: Т-клеточного иммунодефицита, угнетения функции Т-супрессоров, активации гиперчувствительности замедленного типа, снижения активности Т-лимфоцитов при одновременной активации В-лимфоцитарной системы и снижения функции естественных киллеров [Signorile et al., 2010; Sikora et al., 2011].

В настоящее время установлено, что в норме среди лимфоцитов брюшной полости доминируют Т-хелперы 1-ого типа, способные вырабатывать значительные количества γ-интерферона, который обеспечивает типичную активацию макрофагов, а также активизирует ЕК и цитотоксические Т-лимфоциты. Эти клетки в норме препятствуют развитию эктопических клеточных элементов. При генитальном эндометриозе происходит патологическое доминирование Т-хелперов 2-ого типа, которые по ряду основных функций являются антагонистами Т-хелперов 1-ого типа, в результате чего функциональные свойства клеток брюшной полости кардинально меняются. Т-хелперы 2-ого типа

посредством продукции ИЛ-4, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) могут вызвать активацию макрофагов, приводящую к пролиферации, неоангиогенезу, активной выработке внеклеточного матрикса [Omwantho et al., 2010]. Кроме того, результатом такой патологической активации макрофагов является угнетение пролиферации и функциональной активности цитотоксических лимфоцитов, которые препятствуют развитию эктопического эндометрия.

На сегодняшний день ни одна из концепций происхождения эндометриоза не может объяснить ключевой момент развития заболевания – имплантацию и превращение клеток эндометрия в эндометриальный очаг. Очевидно, что этот процесс невозможен без определенных условий, а именно: «регургитированные клетки» эндометрия обладают повышенной способностью к выживанию, адгезии, имплантации и пролиферации. Все эти процессы происходят на фоне активного неоангиогенеза. При этом «защитные» факторы организма (брюшной полости) не в состоянии обеспечить уничтожение (гибель) эктопических эндометриальных клеток.

Регресс или прогрессирование очагов наружного генитального эндометриоза определяется взаимодействием макрофагов брюшины со стромальными эндометриальными клетками с последующим синтезом цитокинов (факторов некроза опухоли, интерлейкинов, факторов роста, интерферонов) [Lin et al., 2010], которые способствуют гибели, или, наоборот, усилению пролиферации этих клеток. Таким образом, именно в очаге локализации эндометриоидных гетеротопий происходят те процессы, которые определяют пути развития заболевания – либо в сторону его прогрессирования, либо ремиссии за счет лизиса имплантов. Эти процессы могут реализоваться под воздействием одного или совокупности нескольких потенцирующих факторов: генетическая предрасположенность, нарушения местного и общего иммунитета, гормональный дисбаланс, нарушения соотношения пролиферации и апоптоза в эндометриальных клетках, хроническое воспаление, механическая травма, влияние неблагоприятной экологии [Jensen et al., 2010].

В последние годы большое внимание уделяется роли цитокинов в патогенезе эндометриоза [Hou et al., 2009]. Цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл, участвуют во многих физиологических и патологических процессах. Биологический потенциал цитокинов состоит в регуляции взаимодействия макрофагов с элементами тканей, в формировании очагов воспаления и иммуномодуляции. Установлено, что различные клеточные популяции способны секретировать одинаковые цитокины. Макрофаги, В-клетки, некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов продуцируют сходный спектр цитокинов. По-видимому, активация определенной группы клеток приводит к синтезу набора цитокинов и индукции связанных с ним функций.

Каскадность действия цитокинов заключается в тесной взаимосвязи, индукции и взаиморегуляции всех звеньев единой цепи. Так, многие цитокины способны как к индукции синтеза одного цитокина и одновременно к супрессии другого.

В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, не оказывают системных эффектов, то есть имеет место локальный характер их действия. Определение в периферической крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что может наблюдаться при интенсивных, длительно текущих воспалительных, аутоиммунных процессах, сепсисе, онкологических заболеваниях, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы.

При эндометриозе в перитонеальной жидкости значительно возрастает концентрация таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$ , продуцируемых в основном макрофагами [Altan et al., 2010; Mier-Cabrera et al., 2011.]. Отмечена корреляция между уровнем IL-1 и стадией распространения эндометриоза. Концентрация IL-1 была более выражена при 3-4 стадии его распространения.

Регуляторная роль макрофагов проявляется резким усилением продукции ими провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, запускающего синтез и продукцию TNF $\alpha$ . В работе С. Siri-statidis et al. (2006) на экспериментальных моделях эндометриоза у крыс показано, что на ранних стадиях развития очага эндометриоза усиливается продукция IL-6 эндометриальными макрофагами, а в сформировавшемся очаге усиление продукции IL-6 обусловлено активностью эндометриальных лимфоцитов.

Особого внимания заслуживает фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), который усиливает адгезию стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий к поверхности мезотелия. М. Luo et al. (2006) доказали, что ткани эндометрия *in vitro* способны адгезироваться в дозозависимой закономерности от концентрации цитокина TNF $\alpha$ . Установлено, что IL-1 и TNF $\alpha$  могут способствовать образованию эндометриоидных кист яичников, вызывая воспалительные реакции и нарушая течение постовуляторных процессов.

М. Gogacz et al. (2008) было установлено, что в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом уровни IL-6 и TNF $\alpha$  были значительно выше, чем у здоровых женщин, что может обуславливать угнетение активности перитонеальных естественных киллеров.

В последние годы изучается роль матриксных металлопротеиназ (ММП), как показателей инвазивной активности, неоангиогенеза в патогенезе эндометриоза. ММП воздействуют на компоненты экстрацеллюлярного матрикса, вызывая их деструкцию, что способствует фиксации и



имплантации эктопического эндометрия в подлежащие ткани [Adachi et al., 2011]. К настоящему времени показана важная роль IL-1, IL- $\beta$  и TNF $\alpha$  в стимуляции экспрессии различных ММП в эндометрии при менструации. Установлено, что значительное повышение экспрессии ММП при дисфункциональных кровотечениях и обильных менструальных кровотечениях ассоциировано с усилением продукции TNF $\alpha$  и IL-6 [Osteen et al., 2002].

Ермолова Н.В (2008) при исследовании содержания IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , эндотелина-1 и ММП-9 на системном и локальном уровнях при наружном генитальном эндометриозе установила существенные изменения активности ММП-9 и продукции ЭТ-1 на местном уровне и увеличение содержания IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  на системном уровне.

Изучению взаимосвязей клинических проявлений и содержания TNF $\alpha$  посвящены работы ряда отечественных и зарубежных исследователей [Гусаева и др., 2006; Павлов и др., 2009; Dmowski et al., 2004; Richter et al., 2005; Osuga, 2006; Scholl et al., 2009].

Dmowski W.P. et al. (2004) выявили, что у женщин с наружным генитальным эндометриозом значительно повышено содержание макрофагов в перитонеальной жидкости, которые продуцируют большее количество TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, чем макрофаги здоровых женщин.

Richter O.N. et al. (2005), исследуя взаимосвязь уровня секреции TNF $\alpha$  перитонеальными макрофагами у пациентов с различными стадиями генитального эндометриоза установил, что секреция TNF $\alpha$  коррелирует с активностью и степенью эндометриоза.

В работе Павлова Р.В. и соавт. (2009), посвященной изучению уровня цитокинов в перитонеальной жидкости женщин больных наружным генитальным эндометриозом установлено следующее: уровень TNF $\alpha$  возрастал как с увеличением распространенности процесса, так и с повышением пролиферативной активности гетеротопического эпителия. Продукция же TNF $\alpha$  в ткани эктопий не зависела от степени распространения эндометриоза.

Исследование содержания TNF $\alpha$  в сыворотке и перитонеальной жидкости женщин с гиперпластическими процессами матки, проведенное Гусаевой Х.З. (2006), также выявило повышенную концентрацию данного цитокина в исследуемых биологических средах организма, причем более высокое содержание TNF $\alpha$  было в перитонеальной жидкости больных аденомиозом в сочетании с миомой матки.

Многие исследователи придерживаются мнения, что у здоровых женщин клетки эндометрия не должны выживать при их эктопической локализации, повышенная жизнеспособность эндометрия при эндометриозе может быть обусловлена снижением апоптоза эндометриальных клеток [Agic A. et al., 2009; Depalo R. et al., 2009].

Апоптоз – это особая разновидность гибели клеток, регулируемая на генно-молекулярном уровне, позволяющая сохранить генетически запрограммированное постоянство числа клеток для каждой ткани (органа) на протяжении жизни человека. Путем апоптоза удаляются только атипичные, постаревшие, больные, зараженные вирусом клетки. Апоптоз – гибель клетки «изнутри» [Agic A. et al., 2009]. Сигнал на запуск апоптоза может прийти как снаружи клетки (через специальные рецепторы TNF-R на мембране), так и из генома, но в обоих случаях собственно механизм гибели клетки осуществляется определенными ферментами – каспазами, специально синтезированными самой клеткой.

Основными внеклеточными индукторами апоптоза являются рецепторы Fas/APO-1(CD95) и TNF - R1 (рецептор фактора некроза опухоли первого типа). Лигандами (молекулами, специфически взаимодействующими с рецепторами CD95 и TNF-R1, являются соответственно CD95-L и TNF, которые представляют собой мембранассоциированные белки, но при этом они могут функционировать и в растворимой, «свободной» форме.

В исследованиях Altan Z.M.et al. (2010) установлено повышение уровня растворимого FasL в перитонеальной жидкости и периферической крови женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Анализ характера экспрессии Fas и FasL в эндометриальной ткани, проведенный Сотниковой Н.Ю. и др. (2007), выявил резкое повышение экспрессии CD95L-молекул на поверхностной мембране стромальных клеток, которое сопровождалось практически 10-кратным уменьшением количества клеток с внутриклеточной экспрессией FasL-молекул.

Результаты исследования Сидоровой И.С. и соавт. (2007) показывают, что основной причиной аденомиоза является эктопия гиперплазированных клеток эндометрия, не подвергнутых апоптозу. В эктопических клетках определяется высокая экспрессия Ki-67 и белков bcl-2, bax, что говорит о высокой пролиферативной активности и способности к инфильтративному росту. По молекулярно – биологическим показателям клетки аденомиоза наиболее приближены к гиперплазированному эндометрию. Низкий апоптоз в эндометрии продлевает жизнь гиперплазированных клеток, которые в эктопических местах формируют клон с агрессивным фенотипом (участки эндометриоидных гетеротопий).

Изучение патогенетических факторов при наружном генитальном эндометриозе, выполненное Veeraswamy A. et al. (2010), также показало важную роль нарушения равновесия между процессами пролиферации и апоптоза в эндометриальных клетках. В очагах эндометриоза, а именно в эпителиальных клетках, отмечается низкий уровень апоптоза (оценивалась экспрессия

бах) и повышение пролиферации (экспрессия Ki-67 и bcl-2), что может стимулировать развитие, прогрессирование и хроническое течение наружного генитального эндометриоза. В работе также изучалась активность перитонеальных макрофагов в зависимости от стадии распространения патологического процесса. На основании полученных результатов высказана гипотеза, что гиперактивация макрофагов, выделяющих провоспалительные цитокины, индуцирует повреждение клеток брюшины, что в дальнейшем приводит к адгезии эндометриальных клеток на субмезотелиальный слой брюшины.

В работе Depalo R. et al. (2010) также указывается на снижение спонтанного апоптоза в эндометриоидных гетеротопиях у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами.

### Заключение

Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиопатогенеза генитального эндометриоза свидетельствует о том, что до настоящего времени механизм происхождения и развития эндометриоза окончательно не изучен, остаются невыясненными причины имплантации фрагментов эндометрия на брюшине и других органах и механизмы прикрепления эндометриоидных клеток к тканям.

Одним из ключевых звеньев формирования гетеротопий эндометриоза является участие цитокинов, в частности факторов некроза опухоли, обладающих проапоптотической и провоспалительной активностью. Это требует более детального рассмотрения медико-биологических характеристик данных цитокинов и их рецепторов.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение вовлеченности генетических полиморфизмов, связанных с возрастом менархе, в развитии гиперпластических процессов матки у населения Центрального Черноземья России».

### Список литературы References

- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. 2006. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М., Медицина, 416.
- Adamjan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. 2006. `Endometriozy: rukovodstvo dlja vrachej [Endometrioses: the management for doctors] 2-e izd., pererab. i dop. M., Meditsina, 416. (in Russian)
- Гусаева Х.З., Марченко И.А., Северин Е.С. 2006. Некоторые патофизиологические механизмы доброкачественных процессов матки. Проблемы репродукции. Спец. вып.: 54.
- Gusaeva H.Z., Marchenko I.A., Severin E.S. 2006. Nekotorye patofiziologicheskie mehanizmy dobrokachestvennyh protsessov matki [Some pathophysiological mechanisms of good-quality processes of a uterus. Reproduction problems]. Problemy reproduksii. Spets. vyp.: 54 (in Russian).
- Ермолова Н.В. 2008. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии нарушенного генитального эндометриоза. Российский вестник акушера-гинеколога. 8 (3): 33-36.
- Ermolova N.V. 2008. Znachenie narushenij protsessov kletочноj reguljatsii v razvitii narushennogo genital'nogo `endometrioza [Value of violations of processes of cellular regulation in development of the broken genital endometriosis]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 8 (3): 33-36. (in Russian).
- Ищенко А.И., Кудрина Е.А. 2008. Эндометриоз: современные аспекты. М., МИА, 173 с.
- Ischenko A.I., Kudrina E.A. 2008. `Endometrioz: sovremennye aspekty [Endometriosis: modern aspects]. M., MIA, 173. (in Russian)
- Павлов Р.В., Аксененко В.А., Сельков С.А. 2009. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 1: 36-40.
- Pavlov R.V., Aksenenko V.A., Sel'kov S.A. 2009. Osobennosti kletочноgo sostava peritoneal'noj zhidkosti i obmena tsitokinov u zhenshin s naruzhnym genital'nym `endometriozom [Features of cellular composition of peritoneal liquid and exchange of tsitokin at women with external genital endometriosis]. Akusherstvo i ginekologija. 1: 36-40. (in Russian)
- Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. 2007. Эндометриоз тела матки и яичников. М., ММА им. И. М. Сеченова, 30 с.
- Sidorova I.S., Kogan E.A., Unanjan A.L. 2007. `Endometrioz tela matki i jaichnikov [Endometriosis of a body of a uterus and ovaries]. M., MMA im. I. M. Sechenova, 30. (in Russian)
- Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В. 2007. Изменение инвазивных свойств эндометриальных стромальных клеток при эндометриозе. Иммунология. 28 (1): 34-37.
- Sotnikova N.Ju., Antsiferova Ju.S., Posiseeva L.V. 2007. Izmenenie invazivnyh svojstv `endometrial'nyh stromal'nyh kletok pri `endometrioze [Change of invasive properties the endometrialnykh the stromalnykh of cages at endometriosis]. Immunologija. 28 (1): 34-37. (in Russian)



- Adachi M., Nasu K., Tsuno A. 2011. Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometrial stromal cells: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 155 (1): 85-88.
- Agic A., Djalali S., Diedrich K. 2009. Apoptosis in endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 68 (4): 217-223.
- Altan Z.M., Denis D., Kagan D. 2010. A long-acting tumor necrosis factor alpha-binding protein demonstrates activity in both in vitro and in vivo models of endometriosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 334 (2): 460-466.
- Benagiano G., Brosens I. 2006. History of adenomyosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 20 (4): 449-463.
- Borghese B., Vaiman D., Ziegler D. de. 2010. Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes? *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 39 (3): 196-207.
- Bukulmez O. 2009. Endometriosis and the role of reproductive medicine. *Minerva Ginecol.* 61(4): 299-318.
- Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M. 2002. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum. Reprod.* 17 (1): 69-75.
- Depalo R., Cavallini A., Lorusso F. 2009. Apoptosis in normal ovaries of women with and without endometriosis. *Reprod. Biomed.* 19 (6): 808-815.
- Dmowski W.P., Braun D.P. 2004. Immunology of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 18 (2): 245-263.
- Donnez J., Smoes P., Gillerot S. 1998. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum. Reprod.* 13 (6): P. 1686-1690.
- Gogacz M., Bogusiewicz M., Putowski L. 2008. Expression of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) on peritoneal fluid mononuclear cells in women with endometriosis. *Ginekol. Pol.* 79 (1): 31-35.
- Hansen K.A., Eyster K.M., 2010. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 53 (2): 403-412.
- Hou Z., Sun L., Gao L. 2009. Cytokine array analysis of peritoneal fluid between women with endometriosis of different stages and those without endometriosis. *Biomarkers.* 14 (8): 604-618.
- Jensen J.R., Coddington C.C. 2010. Evolving spectrum: the pathogenesis of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 53 (2): 379-388.
- Juhász-Böss I., Fischer C., Lattrich C. 2010. Endometrial expression of estrogen receptor  $\beta$  and its splice variants in patients with and without endometriosis Available at: <http://www.springerlink.com/content/v238580173146412/> (accessed 12.11.2010).
- Levy M., Mittal K., Chiriboda L. 2007. Differential expression of selected gene products in uterine leiomyomata and adenomyosis. *Fertil. Steril.* 88 (1): 220-223.
- Luo M., He Y.L., Zhang H.B. 2006. Association of tumor necrosis factors-beta gene polymorphism with endometriosis in women in Guangdong Province. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 26 (8): 1163-1165.
- Metzger D.A., Haney A.F. 1988. Endometriosis: Etiology and Pathophysiology of Infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.* 31 (4): 801-812.
- Mier-Cabrera J., Jiménez-Zamudio L., García-Latorre E. 2011. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG.* 118 (1): 6-16.
- Mok-Lin E.Y., Wolfberg A., Hollinquist H. 2010. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: evidence to support the theory of coelomic metaplasia. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 23 (1): 35-37.
- Omwandho C.O., Konrad L., Halis G. 2010. Role of TGF-betas in normal human endometrium and endometriosis. *Hum. Reprod.* 25 (1): 101-109.
- Osteen K.G., Bruner-Tran K.L., Ong D. 2002. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 955: 139-146.
- Osuga Y. 2006. Endometriosis. *Nippon. Rinsho.* 64 (4): 112-115.
- Richter O.N., Dorn C., Rösing B. 2005. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 271 (2): 143-147.
- Scholl B., Bersinger N.A., Kuhn A. 2009. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 25 (11): 701-706.
- Signorile P. G., Baldi A. 2010. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 42 (6): 778-780.
- Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z. 2011. Role of Natural Killer Cell Activity in the Pathogenesis of Endometriosis. *Curr. Med. Chem.* 18 (2): 200-208.
- Siristatidis C., Nissotakis C., Chrelias C. 2006. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 32 (2): 162-170.
- Song M., Karabina S.A., Kavtaradze N. 2003. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response. *Fertil. Steril.* 79 (1): 789-794.
- Suginami H. 1991. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165 (1): 214-218.
- Sun Y.L., Wang C.B., Lee C.Y. 2010. Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 9 (1): 40-44.
- Veeraswamy A., Lewis M., Mann A. 2010. Extragenital Endometriosis. *Clinical. Obstet. Gynecol.* 53 (2): 449-466.
- Winterhager E., Fazleabas A., Hillier S. 2009. Endometriosis: science and sense. *Mol. Hum. Reprod.* 15 (10): 575.